

Aus dem Physiologisch-chemischen Institut der Universität Basel
Vorsteher: Prof. Dr. K. Bernhard

EXPERIMENTELLE BEITRÄGE ZUM VERHALTEN
EXOGENER OXALSAURE IM TIERKÖRPER

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von
MAX JUST
von Basel und Maienfeld

VERLAG P. G. KELLER — WINTERTHUR 1956

Aus dem Physiologisch-chemischen Institut der Universität Basel
Vorsteher: Prof. Dr. K. Bernhard

EXPERIMENTELLE BEITRÄGE ZUM VERHALTEN
EXOGENER OXALSÄURE IM TIERKÖRPER

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von
MAX JUST
von Basel und Maienfeld

VERLAG P. G. KELLER — WINTERTHUR 1956

Von der Medizinischen Fakultät genehmigt auf Antrag von

Prof. Dr. K. Bernhard

Tag der Promotion: 22. Dezember 1955



I. Einleitung

Die Oxalsäure, eine in pflanzlicher Nahrung in wechselnden Mengen vorkommende Dicarbonsäure $\text{HOOC}-\text{COOH}$, ist ein normaler Harnbestandteil, wobei bis vor kurzem nicht feststand, ob sie intermediär gebildet werde oder lediglich exogener Herkunft sei. Erst King u. Mit. (1) bewiesen unter Verwendung eines C^{14} -signierten Vitamins C, dass Oxalsäure bei Meer-schweinchen und Ratten als normales Abbauprodukt der Ascorbinsäure entsteht. Hellmand und Burns (2) verabreichten an zwei Versuchspersonen intravenös 30 mg L-Ascorbin-1- C^{14} -Säure (spez. Aktivität $1 \mu\text{C}$ pro mg). Von der Harnaktivität entfielen 15% auf Ascorbinsäure, eine analoge Quote auf Diketogluconsäure und 55% auf Oxalsäure.

Nicht abgeklärt war die Frage, ob Oxalsäure im Organismus abgebaut werden kann oder als ein Stoffwechselendprodukt zur Ausscheidung gelangt. Adolph und Liang (3) kamen auf Grund von Bilanzversuchen zur Überzeugung, es müsste ein Oxalsäureabbau stattfinden, indem z. B. im Urin im Mittel nur 42% einer injizierten Menge wieder aufzufinden waren. Weinhouse und Friedmann (4) haben im Zusammenhang mit Studien über den Stoffwechsel der Dicarbonsäuren auch die Oxalsäure in ihre Untersuchungen einbezogen und nach Injektion eines radioaktiven Präparates an zwei Ratten Verteilung und Ausscheidung studiert. Die Kohlensäure, welche während den ersten 5 Stunden ausgeatmet wurde, zeigte nur eine geringfügige Aktivität. Bei einer Reihe von Versuchstieren (Ratten) prüften Bernhard, Brubaker und Jaquet (5) Retention und Ausscheidung einer unter Umgehung von radioaktivem Formiat synthetisierten C^{14} -Oxalsäure und konnten zeigen, dass bei Verabreichung von $47 \mu\text{g}$ Oxalsäure pro g/Körpergewicht im Mittel 38,7% im Verlaufe von 30 Stunden mit dem Harn zur Ausscheidung gelangten und 25,2% in der Niere verblieben. Die Ausatemungskohlensäure erwies sich stets als aktiv.

Die vorliegenden Untersuchungen wurden mit dem Ziel unternommen, die Frage nach der möglichen Oxydierbarkeit der Oxalsäure im Tierkörper endgültig zu bejahen oder zu verneinen. In diesem Zusammenhang war der Nachweis einer möglichen Ausscheidung mit der Galle von Bedeutung. Ferner schien es wünschenswert, die Abhängigkeit der Oxalsäure-Retention und -Ausscheidung von der Grösse der applizierten Dosen zu verfolgen, indem besonders diesem Problem auch ein klinisches Interesse zugrunde liegt. Da die Oxalsäure ein schwer lösliches Calciumsalz bildet, haben wir ihre Ausscheidung auch im Falle von Störungen des Calciumhaushaltes untersucht. Bekanntlich beeinflusst oder reguliert das Vitamin D die Calciumresorption,

und es war deshalb zu erwarten, dass rachitische Ratten bezüglich des Oxalsäurehaushaltes ein von der Norm abweichendes Verhalten zeigen. Wir haben daher einer grossen Zahl von rachitischen Tieren Oxalsäure injiziert. Weiterhin war eine Beeinflussung der Oxalatausscheidung durch eine gesteigerte Diurese denkbar. Letztere tritt bei alloxan-diabetischen Ratten sehr ausgesprochen in Erscheinung. Solche Tiere liefern oft das Doppelte oder Dreifache der normalen Harnmenge. Aus diesen und anderen Gründen haben wir auch solchen Tieren Oxalsäure injiziert. Im Zusammenhang mit den Steinbildungen, die besonders im Orient schon bei Kindern auftreten sollen (6), glaubten wir noch durch das Studium der Oxalsäureausscheidung bei A-avitaminotischen Ratten einen Beitrag zum Steinbildungsproblem zu leisten. In langfristigen Versuchen an Ratten haben wir zudem während 21 und 26 Tagen das Schicksal injizierter Oxalsäure bilanzmässig verfolgt und ihre Halbwertszeit im Tierkörper bestimmt.

Eine umfassende oder gar vollständige *Bibliographie* über Oxalsäure vom physiologisch-chemischen oder klinischen Standpunkt aus lag nicht in unserer Absicht. Wir haben indessen mit Vorteil die Literaturzusammenstellungen von J. Schindler-Baumann (7) bis zum Jahr 1937 benützt und in dieser Dissertation nurmehr noch die neuesten, für unsere Fragestellungen wichtigsten Arbeiten berücksichtigt.

Die vorliegenden mitgeteilten Untersuchungen basieren auf der Heranziehung der *Isotopentechnik*¹. Wir haben in allen Fällen bestimmte Dosen einer C¹⁴-signierten Oxalsäure bekannter Aktivität injiziert, die, wie bereits mitgeteilt (5), in Anlehnung an die Arbeiten von Lemarchand und Roman synthetisiert wurde.

Im quantitativ gesammelten Harn fällten wir nach Zugabe gewöhnlicher Oxalsäure Calciumoxalat, das zur Aktivitätsmessung gelangte. Dieses Vorgehen wurde in dreifacher Hinsicht kontrolliert:

1. Zu gewöhnlichem Rattenharn fügten wir eine bekannte Menge aktiver Oxalsäure. Aliquote Teile wurden nach Neutralisation mit Natronlauge und Acetatpufferung mit Calciumchlorid gefällt. Im Calciumoxalat liessen sich 99,2 bzw. 100,4 % der Aktivität wieder auffinden. Aliquote Teile blieben bei Zimmertemperatur und Lichteinfluss 28 Stunden stehen. Das nun gefällte Calciumoxalat repräsentierte 95,6 % und 93,5 % der Aktivität. Bei längerem Stehen musste mit einem bakteriellen Abbau im Harne enthaltenen oder zugefügten Oxalates gerechnet werden.

¹ Von den technischen Hilfskräften des Physiologisch-chemischen Institutes beteiligten sich daran, was dankbar hervorgehoben werden soll, Frl. Y. Petignat und die Herren R. Gisin, F. Gerber und W. Endner.

2. Nach Oxalatfällung aus aktiven Rattenharnen verbleibende Filtrate wurden vereinigt und eingedampft. Einen aliquoten Teil dieses Rückstandes haben wir der feuchten Veraschung unterworfen, im erhaltenen Bariumcarbonat aber keine Aktivität feststellen können. Die von den Tieren mit dem Harn ausgeschiedene „Aktivität“ liess sich durch die Calciumfällung quantitativ erfassen.
3. Um zu prüfen, ob der Harn neben Oxalsäure aktive Umwandlungsprodukte enthalte, wurden Harnproben unter Verwendung eines Ionenaustauschers chromatographiert (Dowex-1). Aktivität fand sich nur in den Oxalsäurefraktionen.

Die Bestimmungen der Oxalatverteilung in den Tierkörpern und Organen geschah durch feuchte Veraschung entsprechender Durchschnittsproben, worauf die Aktivität des erhaltenen Bariumcarbonates ermittelt wurde. Die radioaktiven Messungen erfolgten mit Apparaturen der *Tracerlab*.

Als Tiermaterial dienten die weissen Ratten des seit nahezu 25 Jahren bestehenden Inzuchtstammes des Schweizerischen Vitamininstitutes.

II. Schicksal und Halbwertszeit subcutan injizierter Oxalsäure im Organismus der Ratte

Die von verschiedenen Autoren (8, 9, 10) unternommenen Versuche zur Bestimmung der Oxalsäureausscheidung ergaben eine gewisse Abhängigkeit derselben vom Oxalsäuregehalt der Nahrung. Die perorale oder parenterale Applikation bekannter Mengen liessen indessen in keinem Falle die Dicarbonsäure im Harn wieder völlig auffinden. Über das Verhalten eines grossen Anteils konnte keine Auskunft erhalten werden. Ob lediglich eine Ablagerung oder ein Abbau stattfand, liess sich durch solche Versuche nicht entscheiden. Letzteres wurde, wie bereits erwähnt, von *Adolph* und *Liang* (3) angenommen, aber auch *Herkel* und *Koch* (9) bejahen diesen Abbau. *Borgström* (11), der sich eingehend mit der Biologie der Oxalsäure beschäftigte, beobachtete bei keimfrei aufgezogenen Meerschweinchen eine sechsmal höhere Oxalsäureausscheidung als bei den Kontrollen.

Wir haben zwei männlichen Ratten signierte Oxalsäure subcutan injiziert und die Tiere zur exakten Erfassung der Ausatemungskohlensäure periodisch in Stoffwechselkäfige gebracht. Erstere wurden nach 21 bzw. 26 Tagen getötet und im Hinblick auf eine möglichst vollständige Erfassung der Oxalat-ausscheidung und -retention aufgearbeitet. Die in Natronlauge aufgefangene Expirationskohlensäure führten wir in Bariumcarbonat über. Die Knochen wurden möglichst vollständig herauspräpariert, pulverisiert und im Vakuum getrocknet. Niere und Leber extrahierten wir nach Zerkleinerung mit 18prozentiger Salzsäure und fällten aus diesen Extrakten nach Zugabe einer

abgemessenen Menge gewöhnlicher Oxalsäure wie üblich das Calciumoxalat. Die übrigen Körperteile zerkleinerten wir in einer Fleischhackmaschine, fügten eine warme Lösung von 10 g kristallisierter Oxalsäure hinzu und mischten intensiv durch. Anschliessend wurde eine erschöpfende Extraktion mit 18prozentiger Salzsäure vorgenommen. Den nach Filtration verbleibenden Rückstand liessen wir über Nacht mit einem Überschuss an 10prozentiger Natronlauge stehen, säuerten wieder mit Salzsäure an, worauf aus den vereinigten salzsauren Auszügen die Oxalsäure als Calciumsalz gefällt wurde. Proben des Tierkörpers (nach Entfernung der Knochen und Organe) haben wir direkt verbrannt und im so erhaltenen Bariumcarbonat aber keinerlei messbare Aktivität nachweisen können.

Tabelle 1

Ausscheidung und Verteilung der Oxalsäure bei langfristigen Versuchen

		Tier No.	
		A	B
Gewicht zu Beginn, g		215	220
γ Oxalsäure pro g*)		36,4	29,3
Dauer des Versuches, Tage		26	21
<i>Ausgeschiedene Aktivität in % der applizierten Aktivität:</i>			
Ausatmungskohlensäure ...		8,8	8,4
Harn		63,0	66,5
Faeces		7,6	14,5
<i>Retinierte Aktivität in % der applizierten Aktivität:</i>			
Knochen		0,2	1,1
Nieren		—	0,14
Leber		—	0,01
Übriger Körper		1,2	0,69

*) Aktivitäten: $37,60 \cdot 10^6$ c/min. (A) bzw. $26,32 \cdot 10^6$ c/min (B).

Aus der Tabelle 1 sind die aufgefundenen Aktivitäten in Prozenten der jeweiligen applizierten Aktivität ersichtlich. Bei Tier A konnten insgesamt 80,8%, bei Tier B 91,4% der Aktivität wieder aufgefunden werden. Auf die Ausatmungskohlensäure entfielen dabei 8,8 bzw. 8,4%, und es wurden 79,4 bzw. 89,5% ausgeschieden bzw. 1,4% und 1,9% im Organismus nach 21 bzw. 26 Tagen noch aufgefunden. Bemerkenswert ist, dass dem Knochen nach dieser Zeit noch eine geringe Aktivität zukommt und er demnach deutlich als Oxalatspeicher in Erscheinung tritt. Niere und Leber wiesen nur noch sehr geringfügige Aktivitäten auf.

Tabelle 2

*Ausgeschiedene Aktivitäten in Harn, Faeces und Ausatemungskohlensäure
beim 21 Tage dauernden Versuch (Tier B)*

Zeit	Aufgefundene Aktivitäten in c/min.			Aufgefundene Aktivitäten in % der applizierten Aktivität		
	Harn	Faeces	CO ₂	Harn	Faeces	CO ₂
Stunden						
0— 8			1,11.10 ⁵			0,4
8—24	65,04.10 ⁵	2,08.10 ⁵	4,06.10 ⁵	24,7	0,8	1,6
Tage						
1— 2	37,26.10 ⁵	19,71.10 ⁵	2,34.10 ⁵	14,1	7,5	0,9
2— 3	25,86.10 ⁵	9,44.10 ⁵	2,36.10 ⁵	9,8	3,6	0,9
3— 4	18,58.10 ⁵	0,81.10 ⁵	1,36.10 ⁵	7,1	0,3	0,5
4— 5	8,36.10 ⁵	0,43.10 ⁵	2,07.10 ⁵	3,2	0,2	0,8
5— 6	6,44.10 ⁵	0,22.10 ⁵	1,77.10 ⁵	2,4	0,1	0,7
6— 7	3,41.10 ⁵	0,78.10 ⁵	2,68.10 ⁵	1,3	0,3	1,0
7— 8	2,31.10 ⁵	0,49.10 ⁵	1,96.10 ⁵	0,9	0,2	0,7
8—21	8,01.10 ⁵	4,12.10 ⁵	2,40.10 ⁵	3,0	1,6	0,9
total	175,27.10 ⁵	38,08.10 ⁵	22,11.10 ⁵	66,5	14,6	8,4

Es gelang damit erstmalig eine exakte bilanzmässige Erfassung subcutan an Ratten verabreichter Oxalsäure in viele Tage andauernden Stoffwechselversuchen. Die Ausscheidung im Harn ist mengenmässig natürlich in den ersten 3—4 Tagen am bedeutungsvollsten. Aus der Tabelle 2 geht hervor, dass gegen Ende des Versuches nur noch geringfügige Oxalatsmengen auf diesem Wege den Organismus verliessen. Die Faeces wiesen auch wiederum im genannten Zeitraum ihre Hauptaktivität auf, enthielten aber bis zum Schluss des Versuches noch aktive Oxalsäure.

Die Aktivität der Ausatemungskohlensäure war mit 8—9% beträchtlich und auf keinen Fall zu vernachlässigen. Die für die einzelnen Fraktionen bestimmten Werte haben wir für Tier B gleichfalls tabellarisch dargestellt. Aus den erhaltenen Daten lässt sich für die Oxalsäure die Halbwertszeit berechnen. Wir verstehen darunter diejenige Zeit in Stunden, im Verlaufe derer die Hälfte der applizierten Substanz bzw. Aktivität den Organismus wieder verlassen hat, also auf irgend einem Wege ausgeschieden wurde. Bei Tier A resultiert eine Halbwertszeit von 52, bei Tier B eine solche von 49 Stunden.

III. Über die Ausscheidung der Oxalsäure durch die Galle

Die Beobachtungen, dass nach subcutaner Injektion von radioaktiver Oxalsäure an Ratten in den Faeces eine wenn auch geringe Aktivität nachweisbar ist (4), veranlassen uns, zu prüfen, ob Oxalsäure mit der Galle ausgeschieden wird. Natürlich wäre auch eine Sezernierung in das Darmlumen möglich, wie sie für zahlreiche Verbindungen (Cetylalkohol, Fettsäuren etc.) möglich ist. Wir haben daher bei Ratten eine Gallenfistel operiert und durch einen Drain die Galle quantitativ nach aussen abgeleitet. Zwei Tage nach der Operation wurde nach eingetretener Erholung signierte Oxalsäure injiziert und von diesem Zeitpunkt an die Galle periodisch quantitativ gesammelt. Die darin vorhandene Oxalsäure fällten wir wiederum als Calciumoxalat und bestimmten dessen Aktivität. Tabelle 3 gibt Auskunft über die

Tabelle 3

Ausscheidung der Oxalsäure durch die Galle

(Versuche an Gallenfistelratten)

Tier No.	Zeit Std.	Applizierte Oxalsäure pro g/Körper- gewicht in γ	Menge g	Galle		Aktivität	
				c/min.	in % der applizierten Aktivität	in % der applizierten Aktivität Harn	Faeces
1	0—3	4,1	1,05	2,59.10 ⁴	0,37		
	3—7		2,23	2,82.10 ³	0,04		
	7—18		9,41	8,13.10 ³	0,12		
	18—24		4,39	3,08.10 ³	0,04	38,1	0,98
	24—48		10,88	9,17.10 ³	0,13	4,9	
	48—60		5,39	1,32.10 ⁴	0,19	0,8	1,06
			total		0,89	43,8	2,04
2	0—2	29,3	0,54	2,06.10 ⁵	1,49		
	2—6		1,49	1,02.10 ⁶	7,41		
	6—24		4,64	0,54.10 ⁵	0,39	18,5	
	24—32		1,39	0,10.10 ⁶	0,07		
	32—48		0,04	0,03.10 ⁵	0,02	0,6	0,05
			total		9,38	19,1	0,05
3	0—2	29,3	0,72	6,25.10 ⁵	4,30		
	2—6		1,64	1,44.10 ⁵	0,99		
	6—24		6,45	1,28.10 ⁵	0,88	9,2	
	24—32		6,44	0,34.10 ⁵	0,23		
	32—48		4,18	0,67.10 ⁵	0,46	2,9	0,32
			total		6,86	12,1	0,32

erhaltenen Ergebnisse. Von den nämlichen Tieren wurden Harn und Faeces gesammelt und die Oxalatausscheidungen auch in diesen Exkreten bestimmt. Die Aktivitäten der Galle sind unterschiedlich. Sie betragen in einem Falle nur 0,9% der applizierten Menge, bei den beiden anderen Tieren indessen 6,7 und 9,4%. Bei einer weiteren Ratte war bei geringem Gallenfluss die Menge der eliminierten Oxalsäure mit 0,3% nur unwesentlich.

Unsere Versuche beweisen eindeutig, dass über die Galle tatsächlich Oxalsäure in den Darm ausgeschieden werden kann, womit das Auftreten von aktivem Oxalat in den Faeces seine Erklärung findet. Offenbar unterliegen die auf diesem Wege eliminierbaren Mengen beträchtlichen Schwankungen, dürften normalerweise aber eher höher sein, als unsere Versuche an Gallenfisteltieren zeigen. Eine Rückresorption derart in den Darm gelangter Oxalsäure findet wohl kaum in einem wesentlichen Ausmasse statt, wenn man bedenkt, dass in den unteren Abschnitten kaum mehr lösliches Calciumoxalat gebildet werden kann.

IV. Nachweis der Nichtoxydierbarkeit der Oxalsäure durch die Enzyme der tierischen Zelle

Aus den vorstehend mitgeteilten Befunden geht hervor, dass trotz subcutaner Injektion auch die Faeces aktive Oxalsäure enthalten und diese durch die Galle in den Intestinaltraktus gelangt. Es war naheliegend, anzunehmen, die beobachtete Aktivität der Ausatemungskohlensäure werde durch bakteriellen Oxalsäureabbau im Darm hervorgerufen. Wir haben daher analoge Versuche bei Tieren mit sterilem Darm ausgeführt. Es ist uns gelungen, durch Verabreichung von Chloromycetin-Palmitat, eines in unserm Fall geeigneten Antibiotikums, das Bakterienwachstum im Rattendarm zu unterdrücken. Tieren, deren Faeces sich auf Grund bakterieller Untersuchungen als steril erwiesen, wurde nun wiederum signierte Oxalsäure injiziert, wobei wir analoge Vorsichtsmassnahmen in bezug auf Gewinnung der Expirationskohlensäure, der Ausscheidung etc. trafen. Unter solchen Bedingungen liessen sich in der Ausatemungskohlensäure keine messbaren Aktivitäten nachweisen. Die Versuche wurden nach 7 Tagen abgebrochen.

Es ergibt sich somit aus unseren Befunden die einwandfreie Feststellung, dass Oxalsäure durch die zelleigenen Enzyme der Ratte nicht abgebaut werden kann, nach Applikation vielmehr weitgehend zur Ausscheidung gelangt, indessen auch in der Niere oder länger dauernd im Knochen gespeichert werden kann. Durch bakterielle Tätigkeit findet im Darm ein Abbau der Oxalsäure zu Kohlensäure statt, was in unserem Falle durch Aktivitätsbestimmungen der Ausatemungsluft bewiesen werden konnte. Dieser bakterielle Abbau erstreckt sich über viele Tage nach erfolgter Verabreichung.

V. Zur Retention und Ausscheidung der Oxalsäure im Tierkörper

Ätiologie und Pathogenese der Nierensteine sind bei weitem nicht abgeklärt. Die Entstehung solcher Konkreme ist auch physikalisch-chemisch einer Erklärung nicht leicht zugänglich. Offenbar sind verschiedenste Faktoren im Spiele. *Minder* schreibt in seinem Lehrbuch der Urologie (12): „Die Steinbildung ist unbedingt ein Komplex von verschiedensten Teilerscheinungen, von denen wir nur einige Einzelheiten bestimmen können, welche in grösserem oder kleinerem Masse auf die Steinbildung fördernd oder hindernd wirken.“ Auf Grund von 400 untersuchten Steinen stellte *Boissier* (13) fest, dass am häufigsten Calciumoxalat angetroffen wurde, dann folgen Apathite, Magnesium- und Calciumphosphate, Calciumcarbonate und Urate. Nach *Bibbus* (14) bestehen 65 % der Nierensteine aus Oxalat.

Die experimentelle Erzeugung von Nierensteinen bei Tieren ist schwierig. Es dauert zumeist sehr lang, bis mikroskopisch nachweisbare oder gar makroskopisch sichtbare derartige Bildungen erzeugt werden können. *Higgins* (15) fütterte Ratten während 250 Tagen eine Vitamin-A-defizitäre Kost und konnte nach dieser Zeit in 42 % der Fälle Nierensteine feststellen. Auch *Hammarsten* und *Lundgreen* (16) hielten ihre Versuchstiere (Ratten) während 3 1/2 Monaten auf einer besonderen Diät, bevor eine Prüfung auf allfälliges Vorhandensein von Nierensteinen vorgenommen wurde. Man kann sich fragen, ob derartige Versuchsanordnungen, d. h. also Verabreichung einer stark veränderten Nahrung während längerer Zeit, der Erforschung der Pathogenese menschlicher Harnsteine noch dienlich sein können. Wir haben unter verschiedenen Konditionen Ausscheidungen und Retention verabreichter Oxalsäure an einem grossen Tiermaterial (Ratten) untersucht in der Hoffnung, auf Grund eindeutig überblickbarer Versuche Hinweise über das Verhalten der exogenen Oxalsäure zu erhalten.

a) Retention und Ausscheidung in Abhängigkeit der aufgenommenen Mengen

Um eine vermutliche Abhängigkeit der renalen Oxalatausscheidungen vom Löslichkeitsprodukt zu prüfen, injizierten wir männlichen Ratten unterschiedliche Oxalatsmengen und ermittelten nach 25 Stunden Ausscheidung und Retention der Niere. Einige Ergebnisse solcher Versuche sind aus Tab. 4 ersichtlich und zeigen, dass höhere Dosen in bereits festgestelltem Ausmasse (5) von 20—33 % zurückgehalten, kleinere applizierte Mengen aber weitgehend im Harn erscheinen und in der Niere kaum nachweisbar sind. Es muss indessen darauf hingewiesen werden, dass die Disposition zur

Tabelle 4

*Ausscheidung und Retention (Niere) von Oxalsäure
25 Stunden nach erfolgter Injektion an weiblichen Ratten*

Versuch	No.	Tier Körper- gewicht g	Applizierte Oxal- säure γ pro g Körpergewicht	Aktivität in % der applizierten Menge	
				Harn	Niere
A	1	131	74	8,6	21
	2	145	67	2,2	20
	3	154	63	5,1	33
B	4	123	25	43	1,3
	5	147	21	45	2,1
	6	154	20	41	3,4
C	7	135	2,4	32	0,5
	8	148	2,2	72	Spuren
	9	132	2,4	47	"

Speicherung der Niere variabel sein kann und bei bestimmten Tiergruppen in geringerem Ausmasse auftrat. Es interessierte uns, ob wiederholte Gaben kleiner Mengen zu einer Retention in der Niere führen. Wir injizierten je 4 männlichen Ratten 50 bzw. 7,1 γ pro g/Körpergewicht und 4 ähnlichen Tieren an 7 Tagen je 7,1 γ Oxalsäure und prüften wiederum Harnausscheidung und Gehalt der Niere. Die Resultate folgen aus der Tabelle 5. Unterschiede konnten nicht beobachtet werden; die wiederholte Verabreichung der kleinen Dosis wurde ganz ähnlich beantwortet wie eine einmalige Injektion von 7,1 γ , während bei 50 γ in der Niere im Mittel 3,5, im Harn 31,4 % der Oxalsäure nachweisbar waren.

Tabelle 5

Einmalige Injektion von 50 bzw. 7,1 γ Oxalsäure pro g/Körpergewicht (Vers. D u. E)
und 7mal tägliche Injektion von 7,1 γ an männliche Ratten (Versuch F)

Versuch	No.	Tier Körper- gewicht g	Applizierte Oxal- säure γ pro g Körpergewicht	Aktivität in % der applizierten Menge	
				Harn	Niere
D	2	207	1 $\times$ 50*)	29,0	2,00
	5	210	1 $\times$ 50	46,1	2,4
	8	217	1 $\times$ 50	24,1	3,5
	11	197	1 $\times$ 50	26,5	6,3
			Mittel	31,4	3,5
E	3	198	1 $\times$ 7,1	53,9	0,14
	6	202	1 $\times$ 7,1	64,1	0,11
	9	197	1 $\times$ 7,1	54,7	0,10
	12	201	1 $\times$ 7,1	70,2	0,07
			Mittel	60,7	0,10
F	1	195	7 $\times$ 7,1	67,5	0,05
	4	202	7 $\times$ 7,1	70,4	0,01
	7	193	7 $\times$ 7,1	67,8	0,01
	10	196	7 $\times$ 7,1	67,7	0,06
			Mittel	68,4	0,03

*) bzw. 70 und 10 γ $C_2H_2O_4 \cdot 2 H_2O$

b) Retention und Ausscheidung bei Störungen des Calciumhaushaltes, d. h. bei rachitischen Tieren

Störungen des Calciumhaushaltes, insbesondere eine sogenannte Hypercalcurie, sollen nach neueren Arbeiten bei der Pathogenese der Nierensteine eine wichtige Rolle spielen (17). *Sommer* (18) fand eine erhöhte Calciumausscheidung im Urin bei etwa zwei Drittel aller untersuchten Patienten mit Nierensteinen. Nach *Flocks* (19) soll bei 60% der Steinerkrankungen eine Hypercalcurie vorliegen. *Hammarsten* (20) beobachtete bei einem Calciummangel in der Nahrung Hypercalcurie. Bei geringer Versorgung mit den Vitaminen A und D und einem gleichzeitigen Calciummangel der Nahrung konnte paradoxerweise eine gesteigerte Calciumausscheidung im Harn beobachtet werden. Offenbar lag dabei eine Mobilisierung des Knochencalciums vor, die weit über den notwendigen Bedarf des Organismus hinausging. Wertvolle neuere Arbeiten über den Calciumhaushalt stammen von

Nicolaisen (21). Man weiss, dass Vitamin D einerseits mit der Resorption des Calciums eng verknüpft ist, anderseits die Ostioklasen zur Verkalkung anregt. Wir haben das klinische Bild der Rachitis, als an der Ratte leicht herbeiführbar, in unserem Falle als Ausgangspunkt für Untersuchungen über Oxalatausscheidung und Retention bei manifesten Störungen des Calciumstoffwechsels gewählt. Rachitischen Ratten wurde signierte Oxalsäure injiziert. Da diese Tiere gegenüber normalen Kontrollen in bezug auf Wachstum und Gewicht stark zurückstehen, die Oxalsäureablagerung indessen in einem Zusammenhang mit der applizierten Dosis steht, wurden als Kontrolltiere einerseits gesunde Ratten gleichen Gewichtes, aber geringeren Alters, anderseits solche gleichen Alters, aber grösseren Gewichtes herangezogen. Je 13 Tiere erhielten 46,4 γ signierte Oxalsäure (65 γ $C_2H_2O_4 \cdot 2 H_2O$) pro g Körpergewicht und wurden nach 28 Stunden getötet. Alle Einzelheiten sowie die im Harn vorliegende Oxalsäure sind aus der Tabelle 6 ersichtlich. In bezug auf die Harn-Werte besteht ein gesicherter statistischer Unterschied zwischen den Kontrolltieren und den rachitischen Ratten, welche mehr Oxalsäure ausscheiden. Die Nieren wiesen indessen recht verschiedenartige Aktivitäten auf, d. h., die Retention war sehr ungleich und mit starken Streuungen behaftet.

Tabelle 6

*Ausscheidung von Oxalsäure im Harn bei rachitischen und normalen Ratten
nach Injektion signierter Oxalsäure
65 mg $C_2H_2O_4 \cdot 2 H_2O$ pro kg*

Kontrolltiere		Rachitische Tiere	
Gewicht	Ausgeschiedene Aktivität im Harn in % der applizierten Aktivität	Gewicht	Ausgeschiedene Aktivität im Harn in % der applizierten Aktivität
g		g	
39	11,0	44	39,6
46	22,2	52	22,4
43	34,9	44	33,2
62	34,6	51	42,7
64	32,2	59	40,3
59	13,9	62	41,7
55	23,2	36	13,8
54	13,9	65	16,1
65	23,7	69	54,9
48	43,4	48	63,0
63	37,9	54	47,8
53	17,9	55	60,7
59	20,0	67	61,2
<i>Mittel</i>	25,3	<i>Mittel</i>	41,3

c) Retention und Ausscheidung bei gesteigerter Diurese im Falle alloxan-diabetischer Tiere

Nach verschiedenen Autoren (7, 22—24) scheidet der Diabetiker im Urin vermehrt Oxalsäure aus und weist im Blut einen erhöhten Oxalsäurespiegel auf. Zwischen Glucose- und Oxalsäurespiegel sollen gewisse Abhängigkeiten bestehen. Analoge Beobachtungen werden für alloxan-diabetische Tiere mitgeteilt.

Die Isotopenverdünnungstechnik würde ohne weiteres erlauben, eine solche vermehrte Oxalsäureausscheidung festzustellen. Dem Harn normaler und diabetischer Versuchstiere wäre eine bestimmte Menge Oxalat bekannter Aktivität zuzusetzen und wieder chemisch rein zu isolieren. Aus der nun gemessenen Aktivität liesse sich die im Harn vorhandene Oxalsäure exakt berechnen. Da indessen diese nur geringfügig ist und einige Milligramme nicht überschreitet, wären grössere Mengen aktiven Oxalates notwendig. Ein Haupthindernis liegt indessen in der zeitraubenden Reinigung der gefällten Oxalsäure, die erst nach mehrmaligem Umkristallisieren und nach Sublimation im Vakuum zur Messung gelangen kann. Wir haben aus solchen äusseren Gründen vorerst auf die Ausführung solcher Versuche verzichtet.

Wiederholt wurde angenommen, Oxalsäure könne aus dem Fettstoffwechsel herkommen. *Flaschenträger* und *Müller* (22) fanden in ausgedehnten Versuchen indessen keine Bestätigung dieser Ansicht. Durch Verabreichung eines aus allseitig signierten Fettsäuren aufgebauten Fettes liessen sich solche Zusammenhänge vielleicht beweisen. Ein derartiges Fett hoher Aktivität stand indessen im geeigneten Zeitpunkt nicht zur Verfügung.

Wir beschränken uns daher auf eine Kontrolle der Oxalsäureausscheidung alloxan-diabetischer Ratten, welche im Hinblick auf die gesteigerte Diurese von Interesse sein konnte. Älteren männlichen Tieren von 400—500 g Gewicht injizierten wir nach den Angaben der Literatur (25) geeignete Alloxanmengen und nach manifestem, persistierendem Diabetes mit ausgesprochener Polyurie radioaktive Oxalsäure (28,6 mg/kg). In analoger Weise wurden entsprechende Kontrollen behandelt. 28 Stunden nach erfolgter Injektion wurden die Tiere mit Leuchtgas getötet. Die Aufarbeitung der sofort entfernten Nieren und des quantitativ gesammelten Harnes vollzog sich in üblicher Weise. Die experimentellen Daten sind aus der Tabelle 7 ersichtlich.

Die Oxalsäureausscheidung im Harn war bei den Kontrollen und den diabetischen Tieren bemerkenswert einheitlich und nicht verschieden. Letztere hatten im Mittel 45,9% ausgeschieden und in der Niere 7,6% retiniert. Die diesbezüglichen Werte betrugen bei den Kontrollen 42,5 und 7,5% (vgl. Tabelle 8).

Tabelle 7

Oxalsäure-Injektion) an alloxan-diabetischen Ratten und Kontrollen*
Applizierte und aufgefundene Aktivitäten, Gewichte und Harnmengen

	Tiere		Applizierte Aktivität c/min.	Aufgefundene Aktivität c/min.		Harn- menge ml
	No.	Gewicht g		Harn	Niere	
Diabetiker	1	405	4,67.10 ⁶	2,87.10 ⁶	1,88.10 ⁵	74
	2	405	4,67.10 ⁶	1,23.10 ⁶	9,76.10 ⁵	71
	4	390	4,50.10 ⁶	2,40.10 ⁶	6,39.10 ⁵	71
	5	425	4,89.10 ⁶	1,58.10 ⁶	7,05.10 ⁵	81
	6	495	5,70.10 ⁶	3,01.10 ⁶	1,60.10 ⁵	73
	7	410	5,73.10 ⁶	2,26.10 ⁶	0,63.10 ⁵	67
	9	440	5,07.10 ⁶	2,57.10 ⁶	0,33.10 ⁵	67
	11	435	5,02.10 ⁶	2,13.10 ⁶	1,19.10 ⁵	72
Kontrollen	8	490	5,65.10 ⁶	2,62.10 ⁶	2,25.10 ⁵	37
	10	385	4,44.10 ⁶	1,93.10 ⁶	4,40.10 ⁵	43
	12	495	5,71.10 ⁶	2,38.10 ⁶	1,22.10 ⁵	38
	13	460	5,30.10 ⁶	2,04.10 ⁶	7,42.10 ⁵	35

*) 40 mg $C_2H_2O_4 \cdot 2 H_2O$ pro kg

Tabelle 8

Im Harn und in den Nieren aufgefundene Aktivitäten
in % der applizierten Aktivitäten

	Tiere No.	Aufgefundene Aktivität in % der applizierten Aktivität	
		Harn	Niere
Diabetiker	1	61,4	4,0
	2	26,3	20,9
	3	53,4	14,2
	5	32,4	14,4
	6	52,8	2,8
	7	47,8	1,3
	9	50,6	0,6
	11	42,4	2,4
Kontrollen	8	46,4	4,0
	10	43,4	9,9
	12	41,6	2,1
	13	38,5	14,0

Die gesteigerte Diurese führte demnach nicht zu einer vermehrten Ausschwemmung der Oxalsäure, und es ist daher auch wenig wahrscheinlich, dass im Zusammenhang mit der bestehenden diabetischen Erkrankung aus anderen Quellen Oxalsäure gebildet wurde. Ihre Retention in der Niere ist stark schwankend und einerseits sehr gering (0,6%), anderseits ausgeprägt (20,9%). Unterschiede gegenüber den Kontrollen (min. 2,1%, max. 14,0%) sind nicht vorhanden. Unsere Versuche sprechen daher nicht für eine Beeinflussung des Oxalsäurehaushaltes bei Alloxan-Diabetes.

d) Verhalten der exogenen Oxalsäure bei A-Avitaminose

Bei Ratten, welche während 250 Tagen eine Vitamin-A-Mangeldiät erhielten, liessen sich nach *Higgins* (15) in 95% der Fälle Harnsteine und zusätzlich bei 42% der Tiere noch Nierensteine nachweisen. Dieselben bestanden fast ausschliesslich aus Calciumphosphat, nicht aber aus Oxalaten oder Uraten. Das Vorliegen der Steine wurde röntgenologisch bewiesen. Durch anschliessende Vitamin-A-Behandlung konnten die Steine zum Verschwinden gebracht werden. Die Steinbildung soll durch Schädigung und Keratisation der Epithelien der ableitenden Harnwege zustande kommen. Auch *Keyser* (26) misst dem Vitamin-A-Mangel eine grosse Bedeutung für die Steinbildung zu. Bei Nierensteinträgern bestand vielfach eine herabgesetzte Dunkeladaptation (27). Auf Grund klinischer Erfahrungen kommt *Bibbs* (14) indessen zur Überzeugung, Vitamin-A-Mangel trage nicht zur Nierensteinentstehung bei.

Wir prüften, ob unter Vitamin-A-Mangel bei Ratten eine Veränderung hinsichtlich der Oxalsäureausscheidung oder Retention eintrete, und fütterten junge weisse Ratten während 40—45 Tagen mit einer zu A-Avitaminose führenden Diät. Es wurde ihnen darauf Oxalsäure injiziert und im Harn und in den Nieren dieselbe wie üblich nachgewiesen. Aus der Tabelle 9 sind die Befunde ersichtlich, aus denen hervorgeht, dass keine signifikanten Unterschiede im Verhalten normaler Kontrollen und A-avitominotischer Tiere bestehen.

VI. Zur Oxalsäureausscheidung bei grösseren Vitamin C-Gaben

Wie einleitend erwähnt wurde, haben amerikanische Autoren (1, 2) den Nachweis erbracht, dass die Ascorbinsäure von Tier und Mensch partiell zu Oxalsäure oxydiert wird. Seit einiger Zeit werden zu therapeutischen Zwecken sehr hohe Vitamin-C-Mengen (täglich bis 20 g) empfohlen. Bekanntlich erscheint das Vitamin aber nach grösseren Gaben im Harn und kann hier mit einfachen Mitteln einigermassen bestimmt werden.

Tabelle 9

*Harnausscheidung und Oxalsäuregehalt der Nieren
bei A-avitaminotischen und Kontrolltieren*

Versuchstiere				Kontrolltiere			
Gewicht g	Oxalsäure mg/kg	Aktivität in % der		Gewicht g	Oxalsäure mg/kg	Aktivität in % der	
		appl. Aktivität Harn	Nieren			appl. Aktivität Harn	Nieren
I.							
143	15,0	54,6	0,03	180	15,0	48,5	0,02
126	15,0	23,5	0,05	170	15,0	53,2	0,01
166	15,0	43,3	0,09	162	15,0	53,0	0,04
150	15,0	27,4	0,02	128	15,0	60,7	0,02
144	15,0	56,4	0,17	195	15,0	53,9	0,01
125	15,0	33,0	0,42	198	15,0	59,6	0,01
143	15,0	44,3	0,09	123	15,0	37,9	0,15
146	15,0	45,7	0,02	158	15,0	60,0	0,12
170	15,0	30,0	0,06	162	15,0	53,2	0,01
136	15,0	59,9	0,06	138	15,0	45,7	0,08
165	15,0	42,7	0,03	138	15,0	39,1	0,10
164	15,0	26,8	0,01				
	<i>Mittel</i>	40,6	0,09			51,3	0,05
II.							
124	46,4	39,0	1,3	115	46,4	27,5	0,1
151	46,4	11,2	31,9	109	46,4	15,2	26,8
137	46,4	36,8	3,5	108	46,4	13,0	57,5
157	46,4	28,1	0,2	114	46,4	16,7	32,5
156	46,4	21,5	14,9	130	46,4	25,1	19,7
136	46,4	32,8	12,6	100	46,4	48,1	13,1
164	46,4	28,9	23,6	141	46,4	38,7	20,7
160	46,4	36,6	16,6	123	46,4	25,4	34,3
138	46,4	20,9	28,4	128	46,4	29,7	11,3
119	46,4	20,3	34,3	145	46,4	38,5	25,2
136	46,4	19,5	36,0	130	46,4	37,3	9,0
158	46,4	34,0	18,5				
	<i>Mittel</i>	27,5	18,5			28,6	22,7

Wir haben daher in unserem Zusammenhang auch Ratten, die mit Vitamin C vorbehandelt wurden, signierte Oxalsäure injiziert und dieselbe im Harn und in der Niere wieder nachgewiesen. Aus der Tabelle 10 ist ersichtlich, dass signifikante Unterschiede bei Injektionen von 19,6 γ Oxalsäure pro g Körpergewicht zwischen während 10 Tagen mit je 100 mg Vitamin C versehenen Tieren und normalen Kontrollen nicht bestehen.

Ein zweiter Versuch, wobei an 5 Tagen je 100 mg Vitamin C mit der Schlundsonde verabreicht und 8,4 γ Oxalsäure pro 1 g injiziert wurden, führte zu einem nämlichen Resultat.

Tabelle 10

*Oxalsäure-Ausscheidung und Retention in der Niere
bei Ratten nach Ascorbinsäuregaben*

Versuchstiere				Kontrolltiere			
Gewicht g	Oxalsäure mg/kg	Aktivität in % der		Gewicht g	Oxalsäure mg/kg	Aktivität in % der	
		appl. Aktivität Harn	Nieren			appl. Aktivität Harn	Nieren
I. 10×100 mg Ascorbinsäure peroral							
200	19,6	54,1	2,2	211	19,6	35,8	10,9
126	19,6	41,1	3,5	130	19,6	47,1	2,5
128	19,6	47,1	9,1	164	19,6	50,9	2,5
195	19,6	18,0	12,1	124	19,6	50,8	0,7
144	19,6	47,1	20,5	188	19,6	54,7	0,1
				144	19,6	74,2	7,1
	Mittel	42,9	9,5			52,2	4,0
II. 5×100 mg Ascorbinsäure peroral							
192	8,4	53,5	0,03	200	8,4	43,3	0,04
199	8,4	52,0	0,05	190	8,4	47,5	0,05
195	8,4	47,1	0,02	177	8,4	49,3	0,05
195	8,4	58,4	0,02	220	8,4	45,5	0,03
195	8,4	52,4	0,02	222	8,4	45,6	0,02
193	8,4	50,4	0,02	212	8,4	48,3	0,03
	Mittel	52,3	0,03			46,6	0,04

VII. Diskussion und Zusammenfassung der Ergebnisse

Nach subcutaner Injektion von 1,2-C¹⁴-signierter Oxalsäure an zwei Ratten wurden während längerer Zeit die Oxalatausscheidung durch Harn und Faeces verfolgt und die Aktivität der Exspirationskohlenensäure gemessen. Nach Beendigung des Versuches untersuchten wir auch die Nieren und Knochen auf ihren Gehalt an Oxalat, ferner wurden in den verbleibenden Körperanteilen Aktivitätsbestimmungen durchgeführt. Die hauptsächlichste Ausscheidung erfolgte in den ersten Tagen durch die Niere. Es liess sich für die Oxalsäure eine *Halbwertszeit* von etwa 50 Stunden berechnen, was be-

deutet, dass nach einmaliger Applikation einer Dosis von etwa 40 γ pro g Körpergewicht nach 50 Stunden die Hälfte ausgeschieden wurde. In den Knochen liess sich selbst nach 26 Tagen noch eine geringe Radioaktivität nachweisen. Die Exspirationskohlenensäure wies mit 8% eine nicht zu vernachlässigende Aktivität auf, was auf einen Oxalat-Abbau schliessen liess. Wir haben daher vorerst einmal geprüft, ob eine *Ausscheidung von Oxalsäure durch die Galle* stattfindet. Nach Injektion von Oxalsäure an Ratten mit gut funktionierender Gallenfistel wurden in der abfliessenden Galle etwa 8—9% wieder aufgefunden. *Sapinsky* (28) fand im Serum Leberkranker vermehrt Oxalsäure. Nach *Rodrigues* und *Ollerós* (29) sollen bei Gesunden Belastungen mit Oxalsäure nicht zu einem Anstieg derselben im Blute führen. Bei Ikterus beobachteten *Jürgens* und *Speer* (30) einen gewissen Parallelismus zwischen Bilirubin und Oxalatgehalt des Blutes. Nach *Giglio* (31) manifestiert sich eine Besserung bei Patienten mit Leberaffektionen durch einen Rückgang der hohen Blut-Oxalsäurewerte. Andererseits stellte *Müller* (8) bei Kaninchenleber-Durchströmungen keine Zerstörung dem Durchströmungsblut zugefügten Oxalates fest. Auf Grund unserer Befunde an Ratten bestünde bei Leberkrankheiten die Möglichkeit verminderter Ausscheidung mit der Nahrung aufgenommenen Oxalsäure in den Darm, was zu einer Oxalsäureerhöhung im Blute Anlass geben könnte. Es darf indessen nicht vergessen werden, dass die Ausscheidungen via Galle stark hinter derjenigen durch die Niere zurücksteht und höchstens einen Fünftel oder Sechstel ausmacht. Über die diesbezüglichen Verhältnisse beim Menschen sind wir allerdings nicht orientiert.

Entgegen der oft geäusserten oder vermuteten Ansicht, Oxalsäure werde durch die zelleigenen Enzyme des Tierkörpers oxydiert und in CO_2 umgewandelt, konnten wir in langfristigen Versuchen an Ratten zeigen, dass bei absoluter Sterilität des Darmes die Exspirationskohlenensäure nach Injektion radioaktiver Oxalsäure *keinerlei Aktivität* aufweist. Injiziert man indessen bei normaler bakterieller Besiedlung des Darmes signiertes Oxalat, so ist noch nach Wochen aktive Ausatemungskohlenensäure nachweisbar. In den Darm z. B. durch die Galle ausgeschiedene Oxalsäure wird bei kürzerem oder längerem Verweilen zu Kohlenensäure oxydiert. Nur unter diesem Gesichtspunkte darf man daher von einem Oxalsäureabbau im Tierkörper sprechen. Er wird je nach dem Vorhandensein zur Oxalsäureausnützung befähigter Bakterien ein grösseres oder kleineres Ausmass annehmen.

Wir haben auf breiter Basis sodann Untersuchungen über *Retention und Ausscheidung* der Oxalsäure im Tierkörper durchgeführt, wobei stets die Ratte als Versuchstier diente. Es konnte dabei eine gewisse Abhängigkeit der Ausscheidung vom Löslichkeitsprodukt bewiesen werden. Grössere Dosen werden in der Niere stärker retiniert als kleinere, kleinere Gaben aber zu 50—60% nach kurzfristigen Versuchen (25—28 Stunden) im Harn an-

getroffen. An mehreren Tagen hintereinander verabfolgte kleine Mengen ($7 \times 7,1 \gamma$ pro g) führen indessen nicht zu einer Anreicherung der Niere, die andererseits vorhanden ist, wenn z. B. eine einmalige Dosis von 50γ injiziert wird.

Um einen Beitrag zum Oxalsäurehaushalt bei Störungen des Calciumstoffwechsels zu leisten, spritzten wir gleichzeitig Oxalsäure an rachitische Tiere und an gleich schwere gesunde Tiere. Bezüglich der Speicherung der Niere liessen sich keine signifikante Unterschiede feststellen, indessen schieden die rachitischen Tiere mit dem Harn mehr Oxalsäure aus als die gesunden Kontrollen. Da bei der floriden Rachitis die Calciumresorption infolge Fehlens von Vitamin D verzögert ist, wird die vermehrte Oxalsäureausscheidung verständlich, indem bei Calciummangel auch weniger retinierbares Calciumoxalat entsteht.

Wir sind bei diesen Versuchen vom Gedanken ausgegangen, zum Problem der Steinbildung im Organismus beitragen zu können. Der ausserordentlich vielseitige Fragenkomplex, der die Entstehung solcher Konkreme umgibt, ist experimentell nicht leicht anzugehen. Aus Ausscheidung und Retention der Oxalsäure sind indessen vielleicht Hinweise erhältlich. Bei manifester A-Avitaminose sollen Steine vermehrt auftreten. Wir fanden indessen zwischen normalen und A-avitaminotischen Tieren hinsichtlich des Verhaltens der exogenen Oxalsäure keine signifikanten Unterschiede. Eine Ausschwemmung von Oxalat bei gesteigerter Diurese findet nicht statt. Alloxan-diabetische Ratten schieden bei ausgesprochener Polyurie nicht mehr Oxalsäure aus als normale Kontrollen. Hinweise über Zusammenhänge von Fett- oder Kohlehydratstoffwechsel und Oxalathaushalt waren nicht erhältlich, da wir aus äusseren Gründen auf die Bestimmung zur Ausscheidung gelangender exo- und endogener Oxalsäure mit Hilfe der Isotopenverdünnungstechnik verzichten mussten.

Heute übliche therapeutische Massnahmen z. B. gegen Erkältungen beruhen auf der Verabreichung von sehr hohen Vitamin-C-Gaben, von dem King erstmalig bewies, dass es partiell zu Oxalsäure abgebaut werden kann. Mit reichlichem Vitamin C versehene Ratten schieden indessen nach Injektion signierter Oxalsäure keinesfalls mehr Oxalat mit dem Harn aus, als dies Tiere ohne C-Angebot taten.

Zusammenfassend lassen die beschriebenen Versuche folgendes erkennen:

Oxalsäure kann durch die zelleigenen Enzyme des Tierkörpers nicht angegriffen werden, sondern stellt ein Stoffwechselendprodukt dar. Durch die Bakterien des Darmes wird mit der Galle in denselben gelangtes Oxalat zu CO_2 oxydiert.

Die Halbwertszeit der Oxalsäure beträgt bei mittleren Dosen im Tierkörper (Ratte) etwa 50 Stunden.

Ausscheidung und Retention in der Niere sind von den aufgenommenen Oxalatsmengen abhängig.

Eine gesteigerte Diurese, wie sie z. B. bei alloxan-diabetischen Ratten in Erscheinung tritt, ist ohne Einfluss auf das Verhalten exogener Oxalsäure.

Rachitische Ratten scheiden zugeführte Oxalsäure vermehrt aus.

Vitamin-A-Mangel hat keinen Einfluss auf Retention oder Ausscheidung der Oxalsäure.

Nach grossen Gaben von Vitamin C an Ratten ist die Oxalsäure im Harn nicht vermehrt.

Literaturverzeichnis

- 1) J. J. Burns, H. B. Burch, C. G. King: J. Biol. Chem. 191, 501—514 (1951).
- 2) L. Hellmand, J. J. Burns: Federation Proceedings, 14, 1, 225 (1955).
- 3) W. H. Adolph, C. C. Liang: J. Biol. Chem. 146, 497—502 (1942).
- 4) S. Weinhouse, B. Friedmann: J. Biol. Chem. 191, 707 (1951).
- 5) K. Bernhard, G. Brubacher, H. Jaquet: Helv. Chim. Acta XXXVI- 7, 1968 bis 1971 (1953).
- 6) Mc. R. Carrison: Brit. M. J. 1, 1009—1015 (1931).
- 7) J. Schindler-Baumann: Med. Diss. Uni. Zürich 1937.
- 8) P. B. Müller: Z. phys. Chem. 266, 149—157 (1940).
- 9) W. Herkel, K. Koch: Dtsch. Arch. klin. Med. 178, 511—536 (1936).
- 10) S. Borgström: Biochem. Zeitschr. 281, 377—382 (1935).
- 11) S. Borgström: Skand. Arch. Physiol. 73, 63—66 (1936).
- 12) J. Minder: Lehrbuch der Urologie, III. Aufl., S. 155 (1953).
- 13) J. Boissier: Ann. biol. clin. 10, 523—536 (1952).
- 14) B. Bibbus: Wiener Beiträge zur Urologie, Bd. III (1948).
- 15) C. C. Higgins: J. Am. Med. Ass. 104, 14, 1296—1299 (1935).
- 16) G. Hammarsten, L. Lundgren: Lunds Universitets Arsskrift, Bd. 36, 16 (1940).
- 17) H. Boss: Med. Diss. Uni. Zürich (1955).
- 18) D. Sommer: Schw. Med. Wschr. 82, 661—666 (1952).
- 19) R. Flocks: J. Urol. 64 (1950).
- 20) G. Hammarsten: Ca-Oxalat als Steinbildner in den Harnwegen, Lunds Universitets Arsskrift 1936—1940.
- 21) R. Nicolaysen, N. Eeg-Larsen, O. J. Malm: Physiol. Rev. 33, 424—444 (1953).
- 22) B. Flaschenträger, P. B. Müller: Z. phys. Chem. 251, 52—77 (1938).
- 23) J. C. Gerrits: Med. Diss. Amsterdam 1938.
- 24) P. de Lucia: P. Boll. Soc. ital. Biol. sper. 4, 756 und 4, 249 (1929).
- 25) A. E. Renold: Med. Diss. Uni. Zürich 1948.
- 26) C. D. Keyser: J. Am. Med. Ass. 104, 14, 1299—1306 (1935).
- 27) Long, Pyrah: Brit. J. Urol. 11 (1939), zitiert nach (14).
- 28) H. Sapinski: Dtsch. Z. Verdauungs- und Stoffwechselkrankh. 5, 41—49 (1941).
- 29) Rodriguez, Ollerios: Z. klin. Med. 128, 692 (1935).
- 30) Jürgens, Spehr: Arch. klin. Med. 174, 456, (1933).
- 31) A. L. Giglio: Gazz. intern. med. e chir. 58, 1185—1190 (1953).

Gedruckt in Westdeutschland

